

# Pre-hospitale Beta-blockers in ST-elevation acute myocardial infarction = Pre-hospitale beta-blocker toediening in acuut myocard infarct.

Citation for published version (APA):

Roolvink, V. (2018). *Pre-hospitale Beta-blockers in ST-elevation acute myocardial infarction = Pre-hospitale beta-blocker toediening in acuut myocard infarct*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180629vr>

## Document status and date:

Published: 01/01/2018

## DOI:

[10.26481/dis.20180629vr](https://doi.org/10.26481/dis.20180629vr)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

## Summary, conclusions and future perspectives

8



## SUMMARY AND CONCLUSIONS

This thesis addresses the effect of beta-blockers on infarct size, clinical endpoints and safety profile, when used in a pre-hospital setting before reperfusion therapy for ST elevation Myocardial Infarction. The goals of this thesis were to investigate the impact of intravenous beta-blocker administration before primary PCI on myocardial infarct size, the short- and long-term clinical outcome and its safety profile.

In **chapter 1**, a brief introduction about the subject and the background of the thesis is given. Myocardial infarct size is a major determinant of morbidity and mortality in patient with ST-segment myocardial infarction. Oxygen demand of the heart is higher when the heartrate increases. So, in theory, lowering oxygen demand by lowering the heartrate in an ischemic situation can be beneficial. However, whether beta-blocker administration before reperfusion reduces myocardial infarct size remains to be elucidated. Further research to assess the effect of early, prehospital administration of beta-blockers on myocardial infarct size and long term clinical outcome is mandatory.

In **chapter 2**, an overview of early beta-blocker treatment in STEMI patients in the thrombolytic era is summarized. Also, the results of a multicenter, nonrandomized, prospective observational cohort study in which STEMI patients were treated with immediate or delayed administration of oral bisoprolol 2.5 mg are discussed. This study is one of the first trials in the primary PCI era. A significant reduction of all-cause mortality of immediate compared with delayed beta-blocker treatment (10.7% vs. 19.2%) was demonstrated. Multivariable regression analysis identified immediate beta-blocker therapy as in-dependent protective treatment for all-cause mortality. The importance of this study lies primarily in the comparison of immediate (<30 min) vs delayed beta-blocker administration.

In **chapter 3**, the rationale and design of the Early-BAMI trial is described. This trial investigates the impact of intravenous metoprolol administration before primary PCI for STEMI on myocardial infarct size as measured with MRI at 30 days. It was designed as a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial, in which patients with symptoms and signs of STEMI and transferred to a hospital for primary PCI and would be randomized in a 1:1 fashion to intravenous metoprolol (5 mg twice daily) administration or placebo. Before admission, study treatment would be started as soon as possible after the diagnosis of STEMI. After admission, primary PCI would be performed as per standard of care. After primary PCI, medical treatment would occur as per current guidelines in all patients, including the use of oral  $\beta$ -blockers. The primary end point was the myocardial infarct size as assessed by MRI at 30 days.

In **chapter 4**, the association between chronic beta-blocker treatment and haemodynamics at admission in patients with STEMI treated by primary percutaneous coronary intervention is assessed with particularity the potential risk of cardiogenic shock (CS) and pre-shock in those with chronic beta-blocker treatment. A total of 4907 patients with STEMI treated with PPCI, were included in the study. 1148 patients (23.3%) were on chronic beta-blocker treatment. CS was observed in 264 patients (5.3 %). Pre-shock was defined as a Shock Index  $\geq 0.7$  and was observed in 1022 patients (20.8%). The risk of CS in patients with chronic beta-blocker treatment was not increased. Chronic beta-blocker treatment was also not associated with an increased risk of pre-shock (adjusted HR 0.86, 95% CI 0.68 - 1.07,  $p = 0.19$ ). Also, after propensity score matched analysis, there was no increased risk of CS or pre-shock in patients with chronic beta-blocker treatment (respectively HR 0.97, 95% CI 0.61 - 1.51,  $p = 0.88$  and HR 0.82, 95% CI 0.65 - 1.06,  $p = 0.12$ ). These findings show that chronic beta-blocker treatment is not associated with an increased risk of cardiogenic shock or pre-shock in STEMI patients.

**Chapter 5**, presents the data of the Early-BAMI trial, investigating the impact of intravenous metoprolol administration before primary PCI for STEMI on myocardial infarct size as measured with MRI at 30 days and clinical outcome. In this first double-blinded, placebo-controlled international multicenter study, we tested the effect of early i.v. beta-blockers before PPCI in a general STEMI population presenting  $<12$ h from symptom onset, Killip I-II, without AV block. Patients were 1:1 randomized to i.v. metoprolol (2x5 mg bolus) or matched placebo before primary PCI. Primary endpoint was myocardial infarct size as assessed by magnetic resonance imaging (MRI) at 30 days. Secondary endpoints were enzymatic infarct size and incidence of ventricular arrhythmias. Safety endpoints included symptomatic bradycardia, symptomatic hypotension, and cardiogenic shock. A total of 683 patients (mean age  $62 \pm 12$  years, 75% male) were randomized to metoprolol ( $n=336$ ) or placebo ( $n=346$ ). MRI was performed in 342 patients (54.8%). Infarct size (% of LV) by MRI did not differ between the metoprolol ( $15.3 \pm 11.0\%$ ) and placebo group ( $14.9 \pm 11.5\%$   $p=0.616$ ). Peak and area under the creatine kinase (CK) curve did not differ between both groups. Left ventricular ejection fraction by MRI was  $51.0 \pm 10.9\%$  in the metoprolol group and  $51.6 \pm 10.8\%$  in the placebo group,  $p=0.68$ . The incidence of malignant arrhythmias was 3.6% in the metoprolol group vs 6.9% in placebo  $p=0.05$ . The incidence of adverse events was not different between groups. It was concluded that in a non-restricted STEMI population, early intravenous metoprolol before pPCI, was not associated with a reduction in infarct size. Metoprolol reduced the incidence of malignant arrhythmias in the acute phase and was not associated with an increase in adverse events.

**Chapter 6** describes the long (one year) clinical outcome of the EARLY-BAMI (Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before PPCI)

trial. One-year clinical outcome was defined by major cardiac adverse event (MACE) rate, defined as cardiac death, nonfatal reinfarction, or target vessel revascularization. One year follow up was obtained in 629 patients (92%). Mean follow-up time was 374  $\pm$  20 days in the metoprolol group vs 373  $\pm$  23 days in the placebo group. Incidence of MACE at one year was 7.7% in the metoprolol group vs 7.3% in the placebo group.  $P=0.835$ . It was concluded that in a nonrestricted STEMI population undergoing PPCI, early pre-hospital iv metoprolol before reperfusion did not result into a reduction in clinical events at one year.

**Chapter 7**, describes a patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials to evaluating the efficacy and safety of intravenous beta-blockers before primary PCI for STEMI. We searched electronic databases for randomized trials that compared early beta-blocker use with routine care or placebo in patients with STEMI. We performed a systemic review of the Medline, Web of Science, and Cochrane Register of Controlled Trials databases up to October 2016 with no language restriction. In order to avoid missing relevant studies, references of the identified studies were scrutinized. Studies included in the patient-pooled meta-analysis included randomized controlled trials that were performed in the current primary PCI area. We included the METOCARD-CNIC (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction), BEAT-AMI (BEtA-Blocker Therapy in Acute Myocardial Infarction), EARLY-BAMI (Early Beta-blocker Administration before primary PCI in patients with ST-elevation Myocardial Infarction), and Hanada et al. randomized controlled trials. The dataset comprised 1150 patients, of whom 572 were originally randomized to early intravenous beta-blockade and 528 to placebo. The median time to follow-up was 365 days (interquartile range 365 to 373). The mean age of the population was 61 years, and around three quarters were male. Over 90% of the patients underwent primary PCI. There were no significant differences in baseline characteristics. With regards to cardiac biomarkers, no significant difference was observed in peak CK, CK-MB and or high-sensitive Troponin. Ejection fraction at six months after STEMI was significantly higher in patients treated with early intravenous beta-blockade (52.7% versus 50.0% in the control group,  $P=0.03$ ). The main clinical/efficacy outcome death or MI occurred in 4.6% of the beta-blocker group and 4.9% of the control group ( $p=0.89$ ).

It was concluded that in STEMI patients undergoing primary PCI, the use of early intravenous beta-blockers was safe, with a possible improvement in six-month ejection fraction. No difference was observed in 1-year outcomes.

## DISCUSSION AND FUTURE PERSPECTIVES

### Discussion

Since rapid reperfusion of the occluded coronary artery in patients with an acute myocardial infarction is obtained in most patients, further efforts to improve myocardial tissue salvage after an ischemic event are based on limiting infarct size.

Many clinical trials have tried to limit infarct size with various therapy's. Stem cell injection in the infarct tissue, EPO admission shortly after myocardial infarction, and high dose oxygen therapy have all shown disappointing results in lowering infarct size. The potential of beta-blockers to limit myocardial necrosis was proposed long ago, and most data were from the thrombolytic era with conflicting results. One prospective randomized trial (METOCARD-CNIC) in the current pPCI era showed a reduction in infarct size and increase in LVEF in anterior STEMI patients.

In this thesis, the results from both the Early-BAMI and a meta-analysis showed however no benefit of neither infarct size nor LVEF with early beta-blocker administration in STEMI patients. These conflicting results might be explained by the following factors. First, infarct size was smaller in the Early-BAMI trial, making it less likely that early beta-blockade should reduce infarct size. Second, the dose of metoprolol used in the METOCARD-CNIC was 15mg, while 10mg was used in the Early-BAMI trial. A third explanation might be related to timing of metoprolol administration. In a subanalysis of METOCARD-CNIC, longer exposure to intravenous beta-blockade was associated with smaller infarct size. In Early-BAMI, the second bolus of medication was administered just before PCI.

### Pathophysiological effects of beta-blockers

A potential beneficial effect of beta-blockers might be explained by the several mechanisms. In general, blockade of beta-1 receptors causes a reduction of both heart rate and myocardial contractility, with lower systemic blood pressure. This results in a reduced myocardial workload and oxygen demand. Furthermore, prolongation of the diastolic phase caused by the chronotropic effects of beta-blockers may increase myocardial perfusion.

The reduction of ventricular arrhythmias might be related to the stabilizing effect on the myocardial cell membrane.

### Future perspectives

This thesis summarized that in STEMI patients undergoing primary PCI, the use of early intravenous beta-blockers is safe but failed to reduce neither infarct size nor 1-year clinical outcomes. Given the apparent safety of intravenous metoprolol when administered in

STEMI patients, and conflicting results on infarct size, future research should be performed to further address the potential effect of early (preferably in the ambulance) beta-blocker in STEMI patients undergoing PPCI.

For potential novel trials, some considerations have to be made:

- dose: a novel trial should be performed with a high-dose of 15mg metoprolol versus placebo and powered for clinical outcomes.
- timing of beta-blocker administration: a critical factor for future research should be the timing of the beta-blocker administration. Patients should receive iv beta-blocker long before reperfusion. A longer exposure to intravenous beta-blockade might be associated with smaller infarct size.
- end points: All the trials investigating the effect of beta-blocker administration in STEMI patients had infarct size (by MRI, TTE or enzymatic infarct size) as primary endpoint. Future larger studies should be performed with clinical outcomes as the primary endpoint and infarct size as secondary endpoint.
- kind of beta-blockers: there are many  $\beta$ -1 selective beta-blockers available in the treatment of ischemic heart disease. The most studied and best available  $\beta$ -1 selective beta-blocker is Metoprolol. There are some small studies that suggest that the  $\beta$ -1 selective beta-blocker Carvedilol, has been associated with higher myocardial levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and less myocardial oxidative stress, leukocytosis, and fibrosis, compared to Metoprolol. So, in the setting of an acute myocardial infarction, in which also arises an inflammation process in the infarct scar, it could be that Carvedilol has beneficial effects on inflammation and angiogenesis in this setting then Metoprolol. (1) But a big disadvantage of Carvedilol compared to Metoprolol is that it is not generally available for intravenous administration and not well studied in the setting of acute myocardial infarction.

Primary percutaneous intervention has considerably improved outcome of ST elevation myocardial infarction, shown in several randomized controlled trials and meta-analyses. (2-4) Results were impressive and showed a significant reduction in infarct size, improved left ventricular function and lower short and long-term mortality. Since then, many studies have tried to improve outcome and infarct size even further. Routine stenting reduced restenosis but did not improve infarct size. (5, 6) All kinds of pharmacologic therapies that were tried to reduce infarct size, ranging from anti-inflammatory (steroids) to agents targeted at improving metabolism (glucose-insulin-potassium) failed to improve outcome (7,8). Glycoprotein 2b3a blockers, especially when started early in the pre-hospital phase have been most successful in this regard (9). Also, neither stem-cell infusion in the infarct scar, nor erythropoietin (EPO) infusion reduced infarct size. (10,11)



We should not forget that the best way to reduce infarct size is still earlier reperfusion (by improvement of pre- and in-hospital logistics). Logistics are quite optimal in the Netherlands and this might in part be the reason why it is difficult to reduce infarct size more. (12) However, the beneficial safety profile, low costs and reduction of acute malignant arrhythmias of beta-blockers as summarized in this thesis, encourage the performance of additional larger trials in this field.

## REFERENCES:

1. DE Le, M Pascotto, H Leong-Poi, I Sari, A Micari, S Kaul. Anti-inflammatory and pro-angiogenic effects of beta blockers in a canine model of chronic ischemic cardiomyopathy: comparison between carvedilol and metoprolol. *Basic Res Cardiol.* 2013 Nov;108(6):384
2. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber J, Suryapranata H. A Comparison of Immediate Coronary Angioplasty with Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
3. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A Comparison of Immediate Angioplasty with Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993 328:673-9.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003 361:13-20
5. Suryapranata H, De Luca G, van 't Hof AW, et al. Is routine stenting for acute myocardial infarction superior to balloon angioplasty? A randomised comparison in a large cohort of unselected patients. *Heart* 2005;91:641-5.
6. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56
7. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:281-92
8. van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, et al. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:784-791
9. van 't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Aug 16;372(9638):537-46.
10. A Hirsch, R Nijveldt, PA. van der Vleuten, JGP. Tijssen, WJ. van der Giessen, RA. Tio, J Waltenberger, JM. ten Berg, PA. Doevendans, WRM Aengevaeren, JJ Zwaginga, BJ Biemond, AC van Rossum, JJ Piek, F Zijlstra, on behalf of the HEBE Investigators. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial. *Eur Heart J.* 2011;32:1736–1747
11. F Prunier, L Bière, M Gilard, J Bosch, F Mouquet, J-J Bauehart B Charbonnier, O Genée, P Guérin K Warin-Fresse, E Durand, A Lafont, L Christiaens, W Abi-Khalil, S Delépine T Benard Furber. Single high-dose erythropoietin administration immediately after reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Erythropoietin in Myocardial Infarction Trial. *Am Heart J* 2012;163:200-207
12. AWJ van 't Hof, JP Ottervanger. Primary angioplasty for STEMI: hard to improve upon. *Lancet.* 2016 May 28;387(10034):2166-8



Nederlandse samenvatting  
en discussie

9



## SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

Dit proefschrift behandelt het effect van bètablokkers op de grootte van het hartinfarct, klinische eindpunten en veiligheidsprofiel, wanneer toegediend in een pre-hospitale setting vóór reperfusie therapie in het ST-elevatie myocardinfarct. De doelstellingen van dit proefschrift waren het onderzoeken van de invloed van intraveneuze toediening van bètablokkers vóór primaire PCI op de grootte van het hartinfarct, de klinische uitkomst op korte en lange termijn en het veiligheidsprofiel.

In **hoofdstuk 1** wordt een korte inleiding gegeven over het onderwerp en de achtergrond van het proefschrift. De grootte van het myocardinfarct is een belangrijk bepalende factor voor morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met een ST-segment myocardinfarct. De zuurstofbehoefte van het hart is hoger wanneer het hartritme toeneemt. Dus in theorie kan het verlagen van de zuurstofbehoefte door het verlagen van het hartritme in een ischemische situatie gunstig zijn. Bètablokkers zijn negatief inotrope medicijnen die mn de hartfrequentie remmen. Of de toediening van bètablokkers vóór reperfusie de grootte van het myocardinfarct vermindert, moet echter nog worden opgehelderd. Verder onderzoek naar het effect van vroege, preklinische toediening van bètablokkers op de omvang van het hartinfarct en de klinische uitkomst op lange termijn te beoordelen, is gewenst.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van vroege behandeling met bètablokkers bij STEMI-patiënten in het trombolytische tijdperk. Ook worden de resultaten besproken van een multicenter, niet-gerandomiseerd, prospectief observationeel cohortonderzoek waarin STEMI-patiënten werden behandeld met directe of vertraagde toediening van oraal bisoprolol 2,5 mg. Deze studie is een van de eerste onderzoeken in het primaire PCI-tijdperk. Er werd een significante afname van mortaliteit aangetoond in de groep die direct met bisoprolol werd behandeld ten opzichte van vertraagde behandeling (10,7% vs. 19,2%). Multivariabele regressieanalyse identificeerde directe bètablokker-therapie als beschermende behandeling voor mortaliteit. Het belang van deze studie ligt voornamelijk in de vergelijking van directe (<30 min.) versus vertraagde bètablokker toediening.

In **hoofdstuk 3** worden de beweegredenen en het ontwerp van de Early-BAMI-studie beschreven. Deze studie onderzoekt het effect van intraveneuze toediening van metoprolol vóór primaire PCI in STEMI op de grootte van het hartinfarct, gemeten met MRI op 30 dagen. De studie werd ontworpen als een internationale, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie, waarbij patiënten met symptomen en tekenen van STEMI werden getransporteerd naar het ziekenhuis voor primaire PCI en gerandomiseerd op een 1: 1-manier naar intraveneuze metoprolol (2 keer 5 mg) of placebo toediening. Bij opname zal een primaire PCI worden uitgevoerd volgens huidige standaard. Na primaire

PCI volgt medicamenteuze behandeling volgens de huidige richtlijnen bij alle patiënten, inclusief het gebruik van orale bètablokkers. Het primaire eindpunt was de grootte van het myocardiinfarct zoals beoordeeld met MRI op 30 dagen.

In **hoofdstuk 4** wordt de associatie bestudeerd tussen chronisch bètablokker gebruik en hemodynamiek bij opname bij patiënten met STEMI, behandeld met primaire percutane coronaire interventie. In het bijzonder het potentiële risico van cardiogene shock (CS) en pre-shock bij patiënten met chronische bètablokkers behandeling. Een totaal van 4907 patiënten met STEMI behandeld met PPCI, werden geïnccludeerd in deze studie. 1148 patiënten (23,3%) hadden een chronische behandeling met bètablokkers. CS werd waargenomen bij 264 patiënten (5,3%). Pre-shock werd gedefinieerd als een Shock Index  $\geq 0,7$  en werd waargenomen bij 1022 patiënten (20,8%). Het risico op CS bij patiënten met chronische behandeling met bètablokkers was niet verhoogd. Chronische behandeling met bètablokkers was ook niet geassocieerd met een verhoogd risico op pre-shock (gecorrigeerde HR 0,86, 95% CI 0,68 - 1,07,  $p = 0,19$ ). Ook was er na propensity score gematchte analyse geen verhoogd risico op CS of pre-shock bij patiënten met chronische bètablokkerbehandeling (respectievelijk HR 0,97, 95% CI 0,61 - 1,51,  $p = 0,88$  en HR 0,82, 95% CI 0,65 - 1,06,  $p = 0,12$ ). Deze bevindingen tonen dat chronische behandeling met bètablokkers niet geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiogene shock of pre-shock bij STEMI-patiënten.

**Hoofdstuk 5** presenteert de uitkomsten van de Early-BAMI studie, waarbij de invloed van intraveneuze toediening van metoprolol vóór primaire PCI in STEMI werd onderzocht op de grootte van het myocardiinfarct, gemeten met MRI op 30 dagen en op klinische uitkomsten. In dit eerste dubbelblind, placebo-gecontroleerde internationale multicenter onderzoek, hebben we het effect van vroege i.v. bètablokkers vóór PPCI in een algemene STEMI-populatie <12 uur na aanvang van de symptomen, Killip I-II, zonder AV-blok onderzocht. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar i.v. metoprolol (2x5 mg bolus) of gematcht placebo vóór primaire PCI. Het primaire eindpunt was infarctgrootte, vastgesteld met magnetische resonantie beeldvorming (MRI) na 30 dagen. Secundaire eindpunten waren enzymatische infarct grootte en de incidentie van ventriculaire aritmieën. De veiligheidseindpunten omvatten symptomatische bradycardie, symptomatische hypotensie en cardiogene shock. Totaal werden 683 patiënten (gemiddelde leeftijd  $62 \pm 12$  jaar, 75% man) gerandomiseerd naar metoprolol ( $n = 336$ ) of placebo ( $n = 346$ ). MRI werd uitgevoerd bij 342 patiënten (54,8%). Infarctgrootte (% van LV) bij MRI verschild niet tussen de metoprolol ( $15,3 \pm 11,0\%$ ) en placebogroep ( $14,9 \pm 11,5\%$ ,  $p = 0,616$ ). Voor enzymatische infarctgrootte verschilden de piek en oppervlakte onder de creatine kinase (CK) curve niet tussen beide groepen. Linker ventrikel ejectiefractie met MRI was  $51,0\% \pm 10,9\%$  in de metoprololgroep en  $51,6\% \pm 10,8\%$  in de placebogroep,  $p = 0,68$ . De incidentie van maligne aritmieën was 3,6% in de metoprolol-groep versus 6,9% in placebo  $p = 0,05$ . De incidentie van bijwerkingen was niet

verschillend tussen groepen. Geconcludeerd werd dat in een algemene STEMI-populatie, vroege intraveneuze metoprolol vóór PPCI, niet was geassocieerd met een reductie van de infarctgrootte. Metoprolol verminderde wel de incidentie van maligne aritmieën in de acute fase en was niet geassocieerd met een toename van bijwerkingen.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de lange (één jaars) klinische uitkomsten van het de Early-BAMI studie. De klinische uitkomsten na één jaar werd bepaald aan de hand van het MACE-percentage (major adverse cardiac event), gedefinieerd als hartdood, niet-fataal re-infarct of revascularisatie van het infarctvat. Eén jaar follow-up werd verkregen bij 629 patiënten (92%). De gemiddelde follow-up tijd was 374 +/- 20 dagen in de metoprolol groep versus 373 +/- 23 dagen in de placebogroep. Incidentie van MACE na één jaar was 7,7% in de metoprololgroep versus 7,3% in de placebogroep.  $P = 0.835$ . Er werd geconcludeerd dat in een algemene STEMI-populatie behandeld met PPCI, dat metoprolol i.v. voorafgaand aan transport naar het ziekenhuis vóór reperfusie niet resulteerde was in verlagen van klinische gebeurtenissen binnen één jaar.

**Hoofdstuk 7** beschrijft een patiënt-gepoolde meta-analyse van gerandomiseerde klinische onderzoeken naar de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van intraveneuze bèta-blokkers vóór primaire PCI voor STEMI. We zochten elektronische gegevensbestanden voor gerandomiseerde studies die vroege bètablokkergebruik vergeleken met routinematige zorg of placebo in patiënten met STEMI. We voerden een systeemevaluatie uit van de databases Medline, Web of Science en Cochrane Register of Controlled Trials tot oktober 2016 zonder taalbeperkingen. Om te voorkomen dat relevante studies ontbraken, werden referenties van de geïdentificeerde onderzoeken onderzocht. Studies opgenomen in de patiënt-gepoolde meta-analyse omvatten gerandomiseerde gecontroleerde studies die werden uitgevoerd in het huidige primaire PCI-gebied. We hebben de METOCARD-CNIC (effect van metoprolol bij cardioprotectie tijdens een acuut myocardinfarct), BEAT-AMI (BETa-blokkertherapie bij acuut myocardinfarct), Early-BAMI (vroege bèta-blokkers toediening vóór primaire PCI bij patiënten met ST-elevatie myocardiaal infarct), de studie van Hanada et al. gerandomiseerde gecontroleerde studies geïnccludeerd. De dataset omvatte 1150 patiënten, van wie 572 oorspronkelijk gerandomiseerd waren tot vroege intraveneuze bètablokkade en 528 tot placebo. De mediane tijd tot follow-up was 365 dagen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 61 jaar en ongeveer driekwart was man. Meer dan 90% van de patiënten onderging primaire PCI. Er waren geen significante verschillen in baseline kenmerken. Met betrekking tot cardiale bio-markers werd geen significant verschil waargenomen in piek-CK, CK-MB en/ of high-sensitive troponine. De linker ventrikel ejectiefractie zes maanden na STEMI was significant hoger bij patiënten die werden behandeld met vroege intraveneuze bètablokkade (52,7% versus 50,0% in de controlegroep,  $P = 0,03$ ). De belangrijkste klinische/ werkzaamheidsuitkomst dood of MI trad op bij 4,6% van de bètablokker-groep en 4,9% van de controlegroep



( $p = 0,89$ ). Er werd geconcludeerd dat bij STEMI-patiënten die primaire PCI ondergingen, het gebruik van vroege intraveneuze bètablokkers veilig was, met een mogelijke verbetering van de ejectiefractie van zes maanden. Er werd geen verschil waargenomen in klinische uitkomsten na 1 jaar.

## DISCUSSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

### Discussie

Omdat bij de meeste patiënten een snelle reperfusie van de geoccludeerde kransslagader bij een acuut myocardinfarct wordt verkregen, zijn verdere pogingen om het herstel van het myocardweefsel te verbeteren na een ischemische gebeurtenis gebaseerd op een beperking van de infarctgrootte.

Veel klinische onderzoeken hebben geprobeerd om de infarctgrootte te beperken met verschillende therapieën. Stamcelinjectie in het infarctweefsel, erytropoëetine (EPO)-toediening kort na een hartinfarct en een hoge dosis zuurstoftherapie hebben allemaal teleurstellende resultaten opgeleverd bij het verlagen van infarctgrootte.

Het potentieel van bètablokkers om myocardiale necrose te beperken, werd al lang geleden voorgesteld en de meeste data waren afkomstig uit het trombolytische tijdperk met tegenstrijdige resultaten. Een prospectieve gerandomiseerde studie (METOCARD-CNIC) in het huidige pPCI-tijdperk toonde een afname in infarctgrootte en toename in LVEF in STEMI-patiënten met een voorwand infarct.

In dit proefschrift laten de resultaten van zowel de Early-BAMI studie als van een meta-analyse echter geen voordeel zien op infarctgrootte of LVEF met vroege bètablokker toediening aan STEMI-patiënten.

Deze tegenstrijdige resultaten kunnen worden verklaard door de volgende factoren. Ten eerste was de infarctgrootte kleiner in de Early-BAMI-studie, waardoor het minder waarschijnlijk was dat vroege bètablokkade de infarctgrootte zou verminderen. Ten tweede was de dosis metoprolol die werd gebruikt in METOCARD-CNIC-studie 15 mg, terwijl 10 mg werd gebruikt in de Early-BAMI-studie. Een derde verklaring kan gerelateerd zijn aan de timing van de toediening van metoprolol. In een subanalyse van METOCARD-CNIC was langere blootstelling aan intraveneuze bètablokkade geassocieerd met een kleinere infarctgrootte. In Early-BAMI werd de tweede bolus vlak voor PCI toegediend.

## Pathofysiologische effecten van bètablokkers

Een mogelijk gunstig effect van bètablokkers kan worden verklaard door verschillende mechanismen. Over het algemeen veroorzaakt blokkering van bèta-1-receptoren een verlaging van zowel de hartfrequentie als de contractiliteit van het myocard, met een lagere systemische bloeddruk. Dit resulteert in een verminderde myocardiële werkbelasting en zuurstofbehoefte. Bovendien kan verlenging van de diastolische fase veroorzaakt door de chronotrope effecten van bètablokkers de hartspierperfusie verhogen. De vermindering van ventriculaire aritmieën kan verband houden met het stabiliserende effect op het myocardiële celmembran.

## Toekomstperspectieven

Dit proefschrift vat samen dat bij STEMI-patiënten die een primaire PCI ondergaan, het gebruik van vroege intraveneuze bètablokkers veilig is, maar niet in staat is om de infarctgrootte noch klinische eindpunten op 1 jaar te verminderen. Gezien de veiligheid van intraveneus metoprolol bij toediening aan STEMI-patiënten en tegenstrijdige resultaten op infarctgrootte, moet meer toekomstig onderzoek worden uitgevoerd om het potentiële effect van vroege (bij voorkeur in de ambulance) bètablokkers bij STEMI-patiënten die een PPCI ondergaan verder aanpakken.

Voor deze potentiële nieuwe studies moeten echter enkele overwegingen worden gemaakt:

- dosis: een nieuwe studie moet worden uitgevoerd met een hoge dosis van 15 mg metoprolol versus placebo en wordt gebruikt op klinische uitkomsten.
- timing van de toediening van bètablokkers: een kritieke factor voor toekomstig onderzoek moet de timing zijn van de toediening van bètablokkers. Patiënten dienen lang vóór de reperfusie een iv bètablokker te krijgen. Een langere blootstelling aan intraveneuze bètablokkade kan in verband worden gebracht met een kleinere infarctgrootte.
- Eindpunten: alle onderzoeken naar het effect van toediening van bètablokkers bij STEMI-patiënten hadden een infarctgrootte (door MRI, TTE of enzymatische infarctgrootte) als primair eindpunt. Toekomstige grotere onderzoeken moeten worden uitgevoerd met klinische uitkomsten als het primaire eindpunt en de infarctgrootte als secundair eindpunt.
- soort van bètablokkers: er zijn veel bèta 1-selectieve bètablokkers beschikbaar voor de behandeling van ischemische hartaandoeningen. De meest bestudeerde en best beschikbare bèta 1 selectieve bètablokker is Metoprolol. Er zijn enkele kleine studies die suggereren dat de niet selectieve bètablokker Carvedilol in verband is gebracht met hogere myocardiële spiegels van het ontstekingsremmende cytokine IL-10 en minder myocardiële oxidatieve stress, leukocytose en fibrose vergeleken met Metoprolol. Dus in de setting van een acuut myocardiaal infarct, waarin ook een ontstekingsproces in het litteken van het infarct ontstaat, kan het zijn dat Carvedilol gunstigere effecten heeft op ontsteking en angiogenese in deze setting dan Metoprolol. (1) Maar een groot nadeel

van Carvedilol vergeleken met Metoprolol is dat het niet algemeen beschikbaar is voor intraveneuze toediening en niet goed in de setting van een acuut myocardiaal infarct.

Primaire percutane interventie heeft de uitkomst van een ST-elevatie-myocardinfarct aanzienlijk verbeterd, weergegeven in verschillende gerandomiseerde gecontroleerde studies en meta-analyses. (2-4) De resultaten waren indrukwekkend en toonden een significante afname van de infarctgrootte, verbeterde linkerventrikelfunctie en lagere mortaliteit op korte en lange termijn. Sindsdien hebben veel studies geprobeerd de uitkomst en infarctgrootte nog verder te verbeteren. Routinematig stenting verminderde de kans op restenose, maar de infarctgrootte niet. (5, 6) Allerlei farmacologische therapieën die werden geprobeerd om de grootte van het infarct te verminderen, variërend van ontstekingsremmende (steroïden) tot middelen gericht op het verbeteren van het metabolisme (glucose-insuline-kalium) konden de uitkomst niet verbeteren (7,8). Glycoproteïne 2b3a-blokkers, vooral wanneer ze in het begin van de pre-hospitaalfase zijn gestart, zijn in dit opzicht het meest succesvol geweest (9). Ook infusie van stamcellen in het infarctlitteken of de infusie van erythropoëtine (EPO) verminderde de infarctgrootte niet. (10,11)

We mogen niet vergeten dat de beste manier om de omvang van het infarct te verkleinen nog steeds vroege reperfusie is (door verbetering van de logistiek vóór en in het ziekenhuis). Logistiek is redelijk optimaal in Nederland en dit kan deels de reden zijn waarom het moeilijk is om de infarctgrootte meer te verminderen. (12)

Het gunstige veiligheidsprofiel, de lage kosten en het verminderen van acute maligne aritmieën door bètablokkers zoals samengevat in dit proefschrift, moedigen echter het uitvoeren van aanvullende, grotere trials op dit gebied aan.